

岩田 隆寿 論文内容の要旨

主 論 文

Lymphangiogenesis and Angiogenesis in Conventional Renal Cell Carcinoma: Association with Vascular Endothelial Growth Factors A to D Immunohistochemistry.

腎細胞癌におけるリンパ管新生と血管新生：免疫組織化学的検討による VEGF-A～D との関連について

Takahisa Iwata, Yasuyoshi Miyata, Shigeru Kanda, Masaharu Nishikido, Tomayoshi Hayashi, Hideki Sakai, Hiroshi Kanetake

Urology • 71(4) : 749-54, 2008

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：酒井 英樹教授)

緒 言

転移は多くの悪性腫瘍の予後を規定する重要な因子である。腫瘍の転移という点において血管新生は重要な因子であり、リンパ管新生も同様である。事実、いくつかの腫瘍では腫瘍内部にリンパ管新生が認められており、腫瘍の発育、進展に影響があると報告されている。しかしながら、腎細胞癌においてリンパ管新生の役割が検討された報告は少ない。

また、Vascular endothelial growth factors (VEGFs)は血管、リンパ管新生に重要な因子である。例えば、VEGF-Aは血管内皮細胞の誘導、分化、管腔形成において必要不可欠な因子である。VEGF-Bに関しては明確な役割は分かっていないものの、動物実験では血管新生に関連があるという報告が散見される。VEGF-C および-Dはリンパ管新生において最も代表的で重要な因子である。しかし、これらは血管新生にも影響があると言われており、逆に VEGF-A もリンパ管新生になんらかの作用を持つことが示唆されている。このように VEGF family 間の関連は複雑であり、病態や臓器によっても変化するといわれている。悪性腫瘍との関連では VEGF-A は多くの報告があり、腎細胞癌においてはその発現と悪性度あるいは予後との間に有意な関連を認める報告がある。しかしながら、他の VEGF family の腎細胞癌における臨床的意義は明らかにされていない。

このような背景において、本研究の目的は以下の通りである。一つ目は腎細胞癌におけるリンパ管新生の分布を病理組織学的に検討し、臨床病理学的特徴との関連を検

討すること。二つ目は腎細胞癌における VEGF family の発現を検討し、臨床病理学的特徴との関連を調べる。最後に個々の VEGF family の血管新生またはリンパ管新生への影響を検討することである

対象と方法

長崎大学病院で 1993 年から 2004 年までに腎細胞癌と診断された 107 例を対象とした。リンパ管の同定を行うために抗 D2-40 抗体を使用した免疫組織化学染色を行った。さらに同定されたリンパ管が最も多い部位を 3~5 か所でその数を測定し、これらの平均を面積で割ったものを lymph vessel density (LVD) として、リンパ管新生評価に用いた。また、血管新生の指標としても同様の方法で microvessel density (MVD) を算出した。Microvessel を同定するために抗 CD34 抗体を用いた。VEGF family の発現レベルの評価にも免疫組織化学染色を用い、1 視野中の VEGF 発現細胞数/総癌細胞数×100 (%) で半定量化を行った。

結 果

抗 D2-40 陽性リンパ管は主に腫瘍周囲に存在していた。しかし、正常部位と腫瘍周囲の LVD に有意差は認めなかった。また、腫瘍内部に抗 D2-40 陽性リンパ管を認めたのは 6 例のみであった。腫瘍周囲、および腫瘍内部の LVD は他の臨床病理学的特徴とも関連を認めなかった。MVD は遠隔転移を有する症例において、有意に高値を示した。VEGF family では VEGF-A のみが pT 分類、転移の有無、悪性度と有意な関連を認めた。しかし、他の VEGF family はいかなる臨床病理学的特徴とも関連を認めなかった。また、LVD と VEGF family との間にも有意な関連は認めなかったが、過去の報告と同様に VEGF-A と MVD の間には関連が認められた。

考 察

今回の結果では、腎細胞癌においてリンパ管新生はほとんど認めず、また、臨床病理学的特徴とも関連が認められなかったため、腎細胞癌では腫瘍の転移や増大にリンパ管新生の影響は少ないと考えられた。

VEGF-A は腎細胞癌において血管新生や悪性度と関連があるといわれ、今回の結果でも VEGF-A は MVD、悪性度と関連が認められた。しかし、LVD との関連は認めず、腎細胞癌において VEGF-A はリンパ管新生に影響を与えないことが示唆された。

また、VEGF-B, -C は MVD、LVD とともに関連を認めず、また、臨床病理学的特徴とも関連を認めなかったことから、腎細胞癌において VEGF-B, -C の発現は血管新生やリンパ管新生、腫瘍の進展、予後に影響しないと考えられた。

我々が知りうる限り、ヒト腎細胞癌での VEGF-D の発現を検討したのは本研究が初めてである。しかしながら、MVD、LVD とともに関連を認めず、臨床病理学的特徴とも関連を認めなかった。このため、VEGF-B, -C と同様に、腎細胞癌において VEGF-D は腫瘍の進展、予後には影響がないと考えられた。

以上から、腎細胞癌においてはリンパ管新生を標的とした治療、VEGF-B, C, D を標的とした治療は有益性が低いと考えられた。